



Respuesta inmunometabólica en pacientes con exceso de peso ante terapéutica física y nutricional

Autor: Sáenz San Martín Arturo (Médico pasante de servicio social)

Tutor(as): Dra. Nájera Medina Oralia / Dra. Rodríguez López Carmen Paulina

Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

Laboratorio de Biología Celular e Inmunología

INDICE

- I. INTRODUCCIÓN**
- II. MARCO TEÓRICO**
- III. JUSTIFICACIÓN**
- IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**
- V. OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS**
- VI. MATERIAL Y MÉTODOS**
- VII. RESULTADOS**
- VIII. REFERENCIAS**
- IX. ANEXOS**

1. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad y el sobrepeso como una acumulación anormal o excesiva de grasa perjudicial para la salud. Para una clasificación más sencilla y accesible se tiene el uso del cálculo del índice de masa corporal (IMC) el cual es un indicador simple de la relación entre peso y la talla. En el caso de adultos se establece al sobrepeso con un IMC igual o mayor a 25 mientras que la obesidad se establece como un IMC igual o superior a 30 (1,2).

La obesidad es una enfermedad crónica de origen multifactorial y de manejo multidisciplinario el cual es dirigido por especialidades como nutriología, endocrinología, medicina interna y medicina preventiva. En condiciones normales el tejido adiposo tiene acción homeostática gracias a su función de almacenaje de ácidos grasos, también de función moduladora de inflamación gracias a su producción de citocinas antiinflamatorias, y cuenta con una función endócrina gracias a la regulación hormonal con la producción de resistina, entre otras. Al llevarse a cabo la remodelación del tejido adiposo (TA) durante la obesidad, también se lleva a cabo un cambio fenotípico de macrófagos modificando su función inmunológica pasando de un estado antiinflamatorio a uno proinflamatorio, a su vez las funciones homeostáticas pueden verse alteradas y causar un deterioro en la salud del paciente abriendo paso a la generación de distintas enfermedades crónico-degenerativas. Este deterioro puede darse de forma aislada generando condiciones patogénicas en el organismo, o puede causarse de manera conjunta con otras comorbilidades crónico-degenerativas previamente diagnosticadas que empeoren su evolución al añadir una condición como la obesidad. Debido a un cúmulo anormal de tejido adiposo se genera una producción de citocinas y adipocinas lo cual genera una inflamación crónica fenómeno que se le ha denominado lipoinflamación. En resumen, la remodelación del TA presentada en la obesidad puede promover un estado fisiopatológico donde, junto con otros factores de riesgo, ocasione un estado patogénico y cause debut de otras enfermedades (3, 4).

De entre las múltiples patologías a las que se puede exponer al paciente con obesidad encontramos la dislipidemia, la diabetes mellitus (DM), enfermedades endocrinológicas, síndromes coronarios, hipertensión, problemas respiratorios, el síndrome metabólico etc. Su diagnóstico es clínico con importante énfasis en los antecedentes hereditarios por la carga genética que éstos puedan tener, antecedentes personales no patológicos para conocer los hábitos de vida del paciente y conocer mejor el entorno donde se desarrolla y en los antecedentes personales patológicos para ver su enlace con enfermedades que se hayan presentado antes o después de padecer obesidad para conocer más la carga de morbilidad que pueda presentar el paciente (5).

La obesidad no sólo puede presentarse como una comorbilidad aislada, también puede presentarse de manera conjunta con el síndrome metabólico, este último se trata de una serie de factores antropométricos (circunferencia de cintura e IMC), de factores laboratoriales (triglicéridos, lípidos de baja densidad, colesterol total y glucosa) que junto a una presión arterial elevada puede predisponer al individuo a más enfermedades inmuno-metabólicas (5).

Su manejo se enfoca en los cambios del estilo de vida y esto puede ser dirigido por el médico familiar o general, y por la especialidad de nutrición. Su tratamiento debe empezar por modificar los hábitos nutricionales y de ejercicio los cuales deben ajustarse a las necesidades de cada paciente para mejorar su apego terapéutico, lo cual puede lograrse con un régimen alimenticio hipocalórico y/o acompañado de un entrenamiento físico, de preferencia uno que se acomode a las necesidades del paciente para alcanzar una mejor tasa de éxito (6).

Estudios recientes, apuntan a la Dietary to Approaches to Stop Hypertension (DASH) y el High Intensity Interval Training (HIIT) como tratamientos eficaces en pacientes con sobrepeso y obesidad. La primera, se caracteriza por ser una dieta hipocalórica enfocada a la reducción de cifras tensionales y la segunda, es un entrenamiento de alta intensidad con intervalos cortos de recuperación y fácil de ajustar a los horarios de la persona. Ambas terapéuticas han mostrado ser adecuados tanto para prevenir, como para tratar la obesidad sin la necesidad de un tratamiento farmacológico o uno quirúrgico, es por esto por lo que el médico y nutriólogo de primer nivel de atención deben conocer sus implicaciones lo mejor posible para lograr una mejor adherencia al tratamiento por parte del paciente y tenga éxito en el manejo de obesidad y sobrepeso, así como de síndrome metabólico. Por lo tanto, el objetivo de la presente investigación es generar una mayor evidencia acerca del impacto de la terapéutica física y nutricional sobre los marcadores inflamatorios y metabólicos en pacientes con obesidad y sobrepeso (6).

2. MARCO TEÓRICO

De acuerdo con cifras de la OMS (2017) más de 4 millones de personas con sobrepeso u obesidad a nivel mundial fallecen (1). En México, según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del 2021, la prevalencia de sobrepeso y obesidad ha ido en aumento a nivel nacional, afectando ahora a dos de cada 3 adultos. En México se ha documentado que gran parte de la mortalidad y discapacidad prematura en el país es atribuible a las comorbilidades originadas por obesidad. En su evaluación de adultos con 20 años o más destacó una prevalencia de sobrepeso y obesidad de 75% en mujeres y 69.6% en hombres, y una prevalencia de obesidad de 41% en mujeres y 31.8% en hombres (7).

En las guías de práctica clínica mexicanas definen a la obesidad como una enfermedad crónica multifactorial donde existe un aumento de grasa corporal ocasionando una alteración en la función de dicho tejido en nivel metabólico, biomecánico, inmunológico y endocrinológico. A su vez, la OMS define a la obesidad y al sobrepeso como una acumulación anormal de grasa corporal que puede presentar un riesgo para la salud (6).

Si nos basamos en parámetros antropométricos tenemos las definiciones basadas en IMC, donde un nivel arriba de 30 se considera obesidad, mientras que un nivel entre 25 y <30 es considerado sobrepeso. La obesidad incluso se subdivide en categorías: leve cuando el IMC va de 30 a 34.99, moderada cuando el IMC va de 35 a 39.99 y grave cuando el IMC es mayor o igual a 40.

Tejido adiposo

El tejido adiposo (TA) es el principal tejido de almacén de energía en el organismo, está conformado por adipocitos los cuales sirven como una reserva de triglicéridos y cuya participación en la lipogénesis y lipólisis es crucial para la regulación de las reservas energéticas. A su vez podemos denotar una función del tejido adiposo en la producción de adipocinas, las cuales participan en el metabolismo local y sistémico, como: procesos inflamatorios, coagulación, actividad vascular y la angiogénesis. Además, estas adipocinas son capaces de coordinar información de reservas energéticas, control del apetito y gasto energético así como otorgar una sensibilidad hacia hormonas como la insulina para continuar con el metabolismo (9).

La función de reservorio energético del TA es enfocada en el almacenaje y liberación de los triglicéridos por parte de los adipocitos gracias a metabolitos como la lipasa de lipoproteínas (LPL) la cual es producida en tejido muscular y adiposo. Dicha proteína se mantiene anclada de forma inactiva en los capilares del tejido adiposo, ahí necesitará de un cofactor para activarse, este se trata de apolipoproteína C-II la cual se encuentra en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés), estas son las responsables de transportar triglicéridos en la sangre. Cuando existe el contacto LPL con su cofactor sucede una hidrólisis de triglicéridos de VLDL en ácidos grasos y glicerol, estos serán liberados y almacenados por los adipocitos en forma de triglicéridos (9).

Cómo ya se mencionó anteriormente el tejido adiposo tiene una función inflamatoria, esto se debe a que el adipocito es fuente de citocinas proinflamatorias y leucocitos los cuales pueden verse afectadas al haber un incremento descontrolado de dicho tejido (9). Además del cambio fenotípico de macrófagos de tipo M2 a M1 (explicado más adelante), también se presentan cambios en las subpoblaciones linfocitarias en el TA de pacientes con obesidad, esto es en parte por las citocinas secretadas, por la acumulación de linfocitos en el TA por una disminución del retorno sanguíneo hacia la sangre periférica y por una disminución de linfocitos reguladores del TA visceral. En este sentido, en un estudio se encontró una correlación entre la composición de masa corporal y una reactividad inflamatoria de distintas subpoblaciones linfocitarias, pudiendo observar un incremento de las subpoblaciones linfocitarias CD4, CD62 y CD8 (10, 11).

Alteración del rol del tejido adiposo en la inflamación en obesidad y sobrepeso

Al paso del tiempo se ha estudiado la función biológica del adipocito dentro del organismo y cómo este puede ser crucial para el mantenimiento de la homeostasis. Dentro de sus funciones podemos destacar la inflamatoria al tener la capacidad de secretar reactantes de fase aguda tales como amiloide sérico A o proteína C reactiva. (12) Al inicio en la obesidad ocurre una respuesta antiinflamatoria, los adipocitos secretan adiponectina, la cual ejercerá una acción antiinflamatoria que se sobrepone a la acción proinflamatoria leve por parte de la activación de citocinas (10).

Durante la obesidad y el sobrepeso hay distintas alteraciones fisiológicas que pueden generar un desequilibrio tanto en requerimientos de oxígeno por parte del tejido adiposo cómo en la activación de respuesta inflamatoria.(10) De esta manera, cuando el adipocito incrementa su tamaño y número, el tejido experimenta un incremento en la demanda de oxígeno que no se puede abastecer, esta hipoxia ocasiona diversos efectos en el tejido adiposo, entre dichos efectos se encuentra la apoptosis de adipocitos que conlleva a un cambio fenotípico del tejido, provocando liberación de citocinas proinflamatorias tales como factor de necrosis tumoral alfa por sus siglas en inglés (TNF-alfa), interleucina 6 (IL 6) y resistina, una disminución de secreción de citocinas antiinflamatorias cómo la adiponectina, IL 10, IL 4 e IL 13, aumento del flujo de células proinflamatorias y liberación del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1) lo cual inhibirá el proceso de fibrinólisis causando mayor riesgo de trombosis. A todo este proceso se le ha denominado remodelación de tejido adiposo (10).

Para lo anterior, se tiene que recordar que en el TA puede existir la presencia de dos tipos de macrófagos, los macrófagos M1 los cuales se caracterizan por tener una acción proinflamatoria. Estos se encuentran más presentes en pacientes con obesidad y pueden ser activados por la actividad de linfocitos Th1, citocinas, y también por parte de ácidos grasos saturados. Los macrófagos M2 (de acción antiinflamatoria y más presentes en pacientes de peso normal) son activados por linfocitos Th2, IL-4 e IL-13 y son los macrófagos involucrados en el cambio fenotípico (10, 12).

TLR4 y su actividad en pacientes con obesidad

El sistema inmune tiene la capacidad de reconocer patrones moleculares gracias a la presencia de receptores reconocedores de patrones (PRR por sus siglas en inglés). La sociedad británica de inmunología define estos receptores como proteínas expresadas en las membranas de células presentadoras de antígeno cómo macrófagos y células dendríticas. En dicha localización, los receptores son capaces de identificar patógenos invasores mediante el reconocimiento de lípidos bacterianos, fragmentos de ARN o ADN patógeno y otras proteínas provenientes de dichos patógenos. Entre los receptores con esta capacidad tenemos los receptores tipo Tol (TLR), los tipo NOD (NLR), los receptores de lectinas tipo C (CLR) y los receptores tipo RIG-1 (RLR) (13).

Entre estos receptores destacan los receptores tipo Tol (TLR), los cuales fueron descritos en 1997 en mamíferos cómo parte importantes de la inmunidad innata, hasta el día de hoy se han descrito un total de 10 tipos de TLR. Este receptor consta de 3 partes, un dominio extracelular encargado de la distinción de ligandos, un dominio transmembranal que localiza el receptor en la célula y, por último, una cola citoplasmática denominada cómo el dominio del receptor toll/IL-1 que conduce las cascadas intracelulares, éste es el dominio TIR. Este último determina las cascadas que se activarán. Se conocen 5 adaptadores de proteínas reclutadas por el dominio TIR, estos son MyD88, TRIF o TCAM1, TIRAP, TRAM y SARM (13).

Estos se encuentran altamente expresados en fibroblastos, células epiteliales, macrófagos, células dendríticas, linfocitos B y linfocitos T, y su expresión se da principalmente por patógenos y por factores micro ambientales y ligandos endógenos. Cada TLR puede reconocer distintos patrones moleculares; sin embargo, el TLR4 se caracteriza por reconocer lipopolisacáridos (LPS), componentes virales, fibrinógeno, fibronectina y lipoproteínas de baja densidad (LDL) y ácidos grasos, resaltando su relevancia para este trabajo.

Estudios indican que los ácidos grasos saturados pueden lograr activar la vía de señalización TLR4. Dichos ácidos grasos saturados suelen ser almacenados por los adipocitos; sin embargo, su almacenamiento llega a ser limitado y al alcanzar dicho límite, estos quedan libres en circulación, ocasionando así una activación de la vía de señalización TLR4. Por el contrario, los ácidos grasos poliinsaturados omega-3, como el ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico, ejercen acciones antiinflamatorias mediante la atenuación de la activación de la vía de señalización TLR4 (14, 15).

Adipocitos y su rol en resistencia a la insulina

Dentro de los cambios que sufre el tejido adiposo están la hipertrofia e hiperplasia de adipocitos cuando la capacidad de almacenaje de triglicéridos alcanza sus límites. Cuando estos alcanzan un punto máximo de su crecimiento ocurre un reclutamiento de preadipocitos y de células precursoras de adipocitos disponible (CPA). En este reclutamiento se lleva a cabo un remodelado o recambio continuo donde los adipocitos disfuncionales se cambian por nuevos adipocitos diferenciados. Este recambio es necesario ya que los adipocitos más longevos llegan a perder su sensibilidad hacia la insulina y terminan adquiriendo una naturaleza proinflamatoria, esto es necesario debido a que, si el adipocito mantuviera la sensibilización a la insulina para almacenar triglicéridos de forma indefinida y descontrolada, estos perderían la estabilidad estructural interna por el exceso de vacuolas de lípidos intracelulares terminando en una pérdida de su función (16).

Es a partir de este punto en donde el adipocito se vuelve resistente a la insulina aumentando su sensibilidad hacia hormonas contra insulínicas cómo glucagón, cortisol y adrenalina, además de un aumento en la secreción de resistina. Ante estos cambios morfológicos y funcionales, los macrófagos que se han infiltrado en el tejido graso comienzan la liberación de citocinas, ocasionando una insulinoresistencia permanente gracias a la interferencia que estas tienen en la señalización de la insulina y frenando la acumulación de triglicéridos. Lo que ocasiona liberación de los ácidos grasos y activación de los TLR-4, lo cual también interfiere en la señalización de la insulina (16).

Resistencia a la insulina

Podemos comenzar por definir la resistencia a la insulina cómo la falla de la utilización de glucosa por las células insulino dependientes en condiciones incluso donde la insulina es secretada por las células β pancreáticas en concentraciones normales o elevadas. Este estado es un componente patogénico de muchas enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2, la esteatosis hepática no alcohólica, aterosclerosis y el síndrome metabólico (17). Su etiología puede dividirse en hereditaria o adquirida, entre las formas hereditarias pueden encontrarse la lipodistrofia, el síndrome de ovario poliquístico, la insulino resistencia tipo A (caracterizada por una homeostasis de glucosa anormal), la

insulino resistencia tipo B (caracterizada por autoanticuerpos contra receptores de insulina), síndrome de werner entre otros. En el origen adquirido destaca el incremento de tejido adiposo visceral, el proceso de envejecimiento, la inactividad física, desbalance nutricional y el uso de medicamentos. El origen más aceptado para la resistencia a la insulina es el aumento de la adiposidad visceral con desbordamiento de las reservas de grasa subcutánea y el depósito de grasa ectópica (18).

Al aumentar el tejido adiposo, se puede llegar a generar hipoxia y muerte del adipocito, propiciará la liberación de ácidos grasos en forma de diacilglicéridos, ceramidas y palmitato, los cuales se depositarán en órganos blancos de insulina como lo es el músculo esquelético y el hígado, propiciando resistencia a la insulina al interrumpir la vía de señalización de esta misma (10).

Tras la liberación de los ácidos grasos no esterificados proinflamatorios, también hay una producción elevada de especies reactivas de oxígeno y liberación de citocinas, esto causa la activación de vías de señalización que conllevan a estrés celular como las vías TLR-4 previamente mencionadas. Se ha demostrado cómo citocinas son la principal fuente de la expresión de TNF- α la cual puede ser un componente importante para la disrupción de la cascada de vía de señalización de la insulina, más específico, activando mediadores como la c-JUN cinasa N-terminal (JNK) y el NF- κ B los cuales previenen la activación de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K) inhibiendo la traslocación de los GLUT4 en tejido adiposo y músculo esquelético impidiendo así la captación de glucosa a pesar de una producción normal o elevada de insulina (12).

Síndrome metabólico

La Asociación Americana de Cardiología (AHA por sus siglas en inglés) (2005) menciona que el término síndrome metabólico proviene de la agrupación de 5 factores de riesgo que se han asociado a un aumento de 5 veces la prevalencia de padecimientos como diabetes, enfermedades cardiovasculares, entre otras. Entre los distintos factores de riesgo para padecer síndrome metabólico se pueden mencionar la obesidad y el sobrepeso, así como la resistencia a la insulina y la raza afroamericana. Para llegar al diagnóstico de síndrome metabólico la persona debe manejar niveles elevados de glucosa (>100 mg/dl o uso de tratamiento farmacológico para la hiperglucemia), triglicéridos (>150 mg/dl), presión arterial ($>130/85$ mmHg), una disminución de lípidos de alta densidad (HDL) (<40 mg/dl) y una circunferencia de cintura (CC) de >90 cm en varones y >80 cm en mujeres (13). Esta definición, aunque lleve mucho tiempo de haber sido descrita, sigue siendo aceptada en la actualidad por distintas asociaciones como la Asociación Americana de la Diabetes (ADA por sus siglas en inglés), el Instituto Nacional para Enfermedades Cardíacas, Pulmón y Hematológicas y la Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés) y Panel de Tratamiento para Adultos III (ATP-III por sus siglas en inglés) (19, 20, 21).

Tratamiento de obesidad y sobrepeso

Al ser el sobrepeso y la obesidad enfermedades de origen multifactorial y de manejo multidisciplinario, se puede esperar que su terapéutica pueda abordarse de formas farmacológicas, quirúrgicas y, de alta relevancia para este estudio, formas no farmacológicas vistas desde el punto de vista nutricional y de actividad física. Las guías de práctica clínica de México postulan como candidatos de farmacoterapia a todo paciente con $IMC > 30$ kg/m², o con IMC de 27 a 29.9 kg/m² con comorbilidades que no han alcanzado las metas de pérdida de peso que establecen como una pérdida del peso corporal total de al menos 5% en 3 a 6 meses (6).

Por años se ha establecido la terapia nutricional como la base terapéutica para la prevención y manejo de sobrepeso y obesidad, esto es en parte a que gracias a que el porcentaje de la pérdida de peso es proporcional a la diferencia entre el consumo de energía y el requerimiento energético del paciente. El punto donde el tratamiento dietético interfiere es en la reducción del total de calorías consumidas y adecuarla al gasto energético del paciente según su actividad física. La guía de práctica clínica menciona que un déficit promedio de 500 kcal/día debe de resultar en una pérdida inicial de peso de 0.5 kg/semana aproximadamente (6).

Una dieta convencional y adecuada no debe de ser una restricción descontrolada de alimentos y el erradicar ese mito es un muy buen punto de práctica que deberíamos de hacer para nuestros pacientes. Una dieta que se adapta bien a la necesidad de prevención y manejo son aquellas que manejan requerimientos de energía por arriba de 800 kcal/día y tiene de características restringir grasas, carbohidratos y un alto requerimiento proteico. Se ha documentado que la dieta tipo DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension, por sus siglas en inglés) y/o la dieta mediterránea pueden ser una buena alternativa tanto para manejo como para prevención de obesidad (6).

Junto con la terapéutica nutricional se debe llevar a cabo cambios en el estilo de vida y una terapéutica física. Se ha demostrado cómo el ejercicio aeróbico ha aportado una disminución en niveles de glucosa e incremento la sensibilidad a la insulina, ambos factores importantes para prevenir el desarrollo del síndrome metabólico, diabetes y otras comorbilidades. También se ha observado pérdida ponderal de peso y beneficios en la reducción de la grasa abdominal.

La actividad física ha mostrado no ser tan efectiva cuando se realiza de manera individual; sin embargo, al momento de combinarla con una terapéutica nutricional se puede llegar a un éxito terapéutico mayor. Entre las distintas dinámicas de ejercicio encontradas en la revisión bibliográfica, se encuentra que una actividad física de intensidad moderada de duración de hora y media a la semana puede ser suficiente como plan de prevención para evitar un aumento de peso mayor al 3%, incluso puede ayudar a la persona a bajar de 2 a 3 kg con ese tiempo de duración. Para una mejor respuesta al tratamiento se debe complementar el manejo nutricional con un programa de ejercicio desde la fase activa de la pérdida de peso y enfatizar su relevancia en la fase de mantenimiento; así, cuando se alcance el peso deseado, se espera que el paciente haya logrado una adherencia al tratamiento, siempre y cuando sea compatible con las posibilidades y preferencias del paciente (22).

El Colegio Americano de Medicina del Deporte (ACSM) y la OMS establecen que una terapéutica física insuficiente es aquella que se realiza a una intensidad moderada en un tiempo menor a 150 minutos y que si se busca una alcanzar una relación dosis respuesta efectiva para una terapéutica física en la búsqueda de prevención del aumento de peso, ésta debe durar más de 150 minutos. Además, se menciona que las tareas cotidianas, laborales y actividades de tiempo libre, aunque requieren de energía e involucran actividad física, estos son insuficientes para la prevención del aumento de peso y el sólo depender de estas actividades para controlar el peso puede aumentar la prevalencia de enfermedades crónicas. Una actividad física efectiva para usarla como tratamiento y prevención debe de tener dos puntos clave, por un lado, deben implicar un gasto energético adecuado a la ingesta calórica que se esté teniendo, y por otro, deben llevar una actividad muscular que promueva y desarrolle la fuerza motriz. Estas son las características que debe de incluir el ejercicio "aeróbico", el cual se recomienda normalmente en el tratamiento de obesidad y sobrepeso (23).

Para el manejo farmacológico, en México, contamos con distintos grupos entre los que se encuentran fármacos que alteran la digestión de grasas (Orlistat), el cual ha mostrado tener buena eficacia para la reducción de peso a dosis de 120 mg tres veces al día, sin embargo, este manejo al igual que con los demás medicamentos debe ser empujado junto con cambios en el estilo de vida. Además, debe de tenerse mucho cuidado con sus efectos adversos gastrointestinales que este medicamento ocasiona, así como evitar dietas altas en grasas durante su ingesta. También contamos con los análogos de péptido similar al glucagón, más en específico en liraglutide de aplicación subcutánea en abdomen, muslo o brazo y que con una dosis diaria de 0.6 mg a la semana. Dentro de sus efectos adversos más comunes están la náusea y el vómito, así como la diarrea, la disminución de glucosa y la anorexia. De misma forma hay tratamiento aprobado por la Administración de alimentos y medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) con uso de agentes serotoninérgicos y farmacoterapia, sin embargo, se recuerda que la base del tratamiento de obesidad y sobrepeso se basa en un manejo nutricional y ejercicio, así como en los cambios del estilo de vida (6).

Por otro lado, el manejo quirúrgico es un punto más controversial debido a que aún existe este debate a nivel mundial acerca de quién en realidad debería de ser candidato para tratamiento a través de cirugía debido a la individualización de cada paciente, dicho eso, en las guías de práctica de México se ha llegado a un acuerdo de los parámetros aceptables para ser candidatos a cirugía, estos deben ser pacientes adultos con IMC mayor o igual a 40 kg/m², o con IMC entre 35 a 39.9 kg/m² con al menos una comorbilidad severa y que presentó falla terapéutica con dieta, ejercicio y fármacos. Cabe resaltar que cada tipo de cirugía para la obesidad maneja sus propias indicaciones y contraindicaciones de manera individual. Como se mencionó anteriormente, pese a la existencia de tratamiento farmacológico y quirúrgico para el manejo de la obesidad y del sobrepeso, la piedra angular para el manejo de estos padecimientos son la terapéutica nutricional y el entrenamiento físico. En la presente investigación se abordarán al régimen nutricional bajo el enfoque alimentario para detener la hipertensión (por sus siglas en inglés DASH) y al entrenamiento interválico de alta intensidad (por sus siglas en inglés HIIT) como una rutina útil y práctica para la población en estudio, esto se describirá a detalle a continuación (6).

DASH

La dieta DASH es un régimen de alimentación que surge como una dieta para disminuir la presión arterial a finales de los años 90 en los Estados Unidos. Esta dieta basa su objetivo en tratar la hipertensión al reducir la ingesta de sodio por debajo de 2.3 gramos, aumentar la ingesta de calcio, potasio y minerales. Además, se restringe el consumo de alimentos procesados e incentiva el alimento natural en forma de frutas y verduras, cereales, carne blanca y un consumo elevado de lácteos desnatados (24).

En la evaluación de la efectividad la dieta DASH, el estudio DASH-sodio, un estudio clínico que comprende los años de 1997 a 2002 con una actualización en el año 2020, encontró que la dieta DASH logró reducir la presión sistólica en un promedio de 5.9, 7.2 y 8.9 mmHg, la presión diastólica se redujo en 2.9, 3.5 y 4.5 mmHg, y los niveles de sodio en las 3 mediciones realizadas (25).

HIIT

El entrenamiento HIIT empezó a ser descrito desde finales de los años 60 y comenzó a ser aplicado en población deportista, sin embargo, en los años 90 se comienzan a implementar sus adaptaciones para poder ser realizada por población no deportista con intervalos cortos pero intensos de ejercicio intercalados con periodos de pausa activa o pasiva. Esto otorga a la persona mayor ganancia cardiometabólica en comparación con un ejercicio aeróbico continuo. Sin embargo, se debe de manejar con cuidado considerando la elevación de catecolaminas y deshidrogenasa láctica en un periodo breve y de manera súbita. (26)

Este ejercicio se caracteriza por intervalos de 1 minuto de moderada a alta intensidad con pausas de 2 minutos, el ejercicio realizado en ese intervalo debe ser de naturaleza motora cíclica o acíclica, como ejemplos tenemos correr-trotar o manejo de bandas elásticas o pesas respectivamente. Con esto se obtendrá un avance en el desarrollo de fuerza muscular y una protección cardiovascular. Cabe resaltar que este tipo de terapéutica, al manejar tiempos más cortos, pueden generar una mejor adherencia al tratamiento al adecuarse a los tiempos y comodidad de la persona (27).

Efectos inmunometabólicos de la dieta DASH

Considerando que mediadores inflamatorios pueden llegar a regular el metabolismo de lípidos, Erlinger y colaboradores, consideraron una posible relación entre la inflamación y su disminución en una dieta baja en el consumo de colesterol. Aquí se pudo observar cómo las personas con niveles bajos de Proteína C-Reactiva, a su vez, fueron las que tuvieron la mayor reducción en niveles de lípidos, mientras que las personas con mayor consumo de carbohidratos obtuvieron de formas simultánea niveles elevados de Proteína C-Reactiva y triglicéridos (28).

En 2023, *Rooholahzadegan et al*, realizan un trabajo donde se comparó el impacto en respuesta inflamatoria que puede tener una dieta de restricción calórica a comparación de la dieta DASH con un seguimiento de 8 semanas en 40 pacientes con el diagnóstico de Hígado Graso No Alcoólico, durante este seguimiento se observó un descenso significativo en todos los marcadores de obesidad sobre todo en el grupo DASH, el cual también contó con un descenso significativo en niveles de AST, hemoglobina glucosilada (HbA1c), TLR-4, LPS y MCP-1, esto tras llevar a cabo un ajuste con el cambio de peso (29).

De misma manera se ha encontrado una relación positiva entre la dieta DASH y cambios en las subpoblaciones leucocitarias y subpoblaciones linfocitarias junto con los marcadores metabólicos. En el 2021 se llevó a cabo un estudio por Rodríguez y colaboradores en adultos jóvenes con obesidad en donde se midió los marcadores metabólicos, composición corporal e inflamatorios antes y después de la implementación de un régimen DASH por 8 semanas. Se encontró que posterior al plan alimenticio el conteo de linfocitos totales y de linfocitos TCD4 disminuyó mientras que los linfocitos CD3 incrementaron; sin embargo, el resto de las subpoblaciones linfocitarias no se vieron afectadas. Si detallamos este cambio un poco más encontramos que en pacientes con sobrepeso el porcentaje de linfocitos totales disminuyó y el de granulocitos totales aumentó posterior a la intervención, mientras que en pacientes con obesidad se encontró la disminución significativa de linfocitos TCD4 y linfocitos B (30).

Efectos del ejercicio en inflamación crónica

Por años las intervenciones como el entrenamiento de ejercicio físico y la restricción calórica han sido las bases para el manejo de obesidad y algunas otras disfunciones metabólicas, sin embargo, el régimen alimenticio dirigido a la pérdida de peso puede volverse menos efectivo en una intervención antiinflamatoria a largo plazo, dejando así a la terapia física con un rol importante en la terapia para la inflamación crónica relacionada a condiciones metabólicas. En estudios observacionales se han encontrado un impacto importante en la disminución de biomarcadores inflamatorios con ayuda de un aumento en ejercicio aeróbico tanto en hombres como en mujeres, asociación que es independiente a nivel de adiposidad, comorbilidades o terapia hormonal (31).

En esta asociación inversa entre la actividad física con los niveles de marcadores de inflamación se ha observado una disminución de niveles de monocitos, TNF-alfa, proteína C reactiva y la producción de CD14 y CD16 con la introducción de entrenamiento de alta intensidad (HIIT por sus siglas en inglés). Los mecanismos por los que sucede esta asociación aún no están establecidos; sin embargo, dentro de las teorías postuladas tenemos que el HIIT induce la producción de miocinas, las cuales pueden intervenir en la inflamación, entre estas se encuentra la irisina, la cual es capaz de interferir con la actividad de TLR4. De igual forma, el ejercicio es capaz de tener un efecto sobre la polarización en macrófagos M1 a M2, de aumento de actividad antiinflamatoria con un régimen de ejercicio de moderada intensidad y de disminuir la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo gracias a la disminución de factores quimiotáxicos como el ligando CCL2 (32).

Al pensar en una rutina de alta intensidad puede generarse una preocupación por la destrucción muscular secundaria al aumento del proceso inflamatorio que se presentará al finalizar la rutina. En un estudio donde se investigaron los efectos de HIIT sobre marcadores inflamatorios como cortisol, Proteína C-Reactiva, IL6, marcadores de daño muscular como creatina kinasa (CK), HDL y enzimas hepáticas como AST y ALT, en pacientes masculinos con sobrepeso y de edad mediana (40 a 60 años con un IMC de 35-40 kg/m²), se encontró un impacto significativo por parte de la rutina HIIT en marcadores de inflamación y daño muscular donde los niveles de IL-6, CK, ALT y AST aumentaron

significativamente en el grupo del entrenamiento HIIT con un 32% durante la fase de una hora y la fase de 24 horas comparado con el grupo de control, sin embargo, estos niveles fueron disminuyendo hasta llegar a los mismos niveles con el grupo control a las 48 hrs. Esto mostró que a pesar de existir una mayor intensidad, al existir un largo intervalo de descanso y un bajo tiempo de actividad, la respuesta inflamatoria y el daño muscular no es tan severo como se pensaría, a grado de que a las 48 horas de haberse llevado a cabo el entrenamiento de alto impacto existe una recuperación similar a la de un entrenamiento de menor impacto (33).

Respuesta de síndrome metabólico ante terapéuticas HIIT y DASH

Ante la problemática que representan las comorbilidades de base metabólica como la obesidad, la diabetes, hipertensión y síndrome metabólico, se ha reafirmado la relevancia de la prevención con un manejo de una correcta alimentación y ejercicio. En este sentido, Lin y colaboradores encontraron que la dieta DASH logró tener un efecto reductor en los niveles de presión sanguínea en pacientes con hipertensión grado 1 (140 – 149 mmHg presión sistólica/ 80 – 89 mmHg presión diastólica) (34).

Para la aplicación de esta dieta se debe hacer énfasis en su inocuidad en pacientes con distintas condiciones que puedan presentar cualquier alteración en su tasa metabólica, para este tipo de condiciones podemos usar de ejemplo a las pacientes embarazadas, esto fue estudiado en 32 **pacientes embarazadas con diagnóstico de diabetes gestacional, llevaron la dieta DASH por un lapso de 4 semanas y se observó una disminución de glucosa rápida y en la resistencia a la insulina, sin embargo, en pacientes aparentemente sanas sólo ha mostrado la disminución de insulina rápida y glucosa plasmática. De misma manera, en el estudio original DASH se puede observar una disminución del colesterol total, LDL y HDL, pero no en niveles de triglicéridos (35, 38).**

Por otra parte, tenemos un estudio transversal publicado en 2019 por Ghorabi y colaboradores, donde incluyeron a un total de 396 adultos iraníes de 18 años o más, en donde se observó una asociación negativa entre el apego a la dieta DASH y el riesgo de padecer síndrome metabólico reduciendo hasta 49% la probabilidad de padecer dicho síndrome. Además, se encontró que un mayor apego a DASH se asoció inversamente a una presión elevada, y niveles altos de triglicéridos y bajos de HDL (36).

Al considerar que el aumento de actividad física puede disminuir las tasas de enfermedades cardiovasculares, se podría decir que la implementación de entrenamiento HIIT podría aminorar la presentación del síndrome metabólico en pacientes adultos con obesidad. En este sentido, en el año 2019 Yaoshan y colaboradores, realizaron un estudio de cohorte retrospectivo donde compararon la presencia y severidad de síndrome metabólico con el efecto de la terapia HIIT. Se encontró que la implementación de HIIT logró mejorar significativamente el puntaje de los pacientes en los criterios ATP III en comparación con aquellos que llevaron una terapia física de moderado impacto, teniendo un mayor impacto en niveles de glucosa rápida, presión diastólica y niveles de triglicéridos. Por otro lado, que programas de HIIT por 16 semanas han logrado detener el incremento de la medicación en pacientes con síndrome metabólico que no realizan ejercicio. Además, en este estudio se demostró cómo HIIT logra un mayor descenso de los niveles de IMC y porcentaje de grasa y grasa abdominal y a la vez incrementa la cantidad de masa muscular en pacientes con síndrome metabólico, en comparación con una terapia de ejercicio de moderado impacto (37).

3. JUSTIFICACIÓN

En México se han destacado que las comorbilidades que más suelen contribuir a la mortalidad son secundarias a un estado de obesidad como lo son la diabetes y la hipertensión. Según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) en el año 2021 México cuenta con una prevalencia de sobrepeso y obesidad del 75% en mujeres y un 69.9% en hombres. En cuanto a la prevalencia aislada de obesidad se encontró un 22.6% más alta en mujeres que en hombres, sin embargo, la prevalencia de sobrepeso fue 10.3% más alta en hombres que en mujeres. La prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en un periodo de 2012 y 2021 aumentó un 0.2% en hombres y 2.7% en mujeres, si se valoraba sólo la obesidad, ésta aumentó un 18.6% en hombres y un 9.6% en mujeres (7). Tras analizar estos datos se entiende que comorbilidades como la obesidad, el sobrepeso y el síndrome metabólico siguen siendo enfermedades de alta importancia en la población mexicana, las cuales pueden ser tratadas y prevenidas desde el primer nivel de atención por parte de un médico familiar, un médico general y un nutriólogo; sin embargo, el médico general debe fortalecer su conocimiento acerca de las distintas terapéuticas tanto físicas como nutricionales y su impacto inmuno-metabólico y cómo actúan sobre marcadores específicos que cobran relevancia en otras enfermedades crónicas degenerativas. Por estos motivos este trabajo se enfocará en la aportación de evidencia acerca de los efectos de la terapéutica física y nutricional tanto en marcadores inflamatorios y metabólicos con normopeso, sobrepeso y obesidad.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué cambios a nivel metabólico e inflamatorio se presentarán en pacientes con sobrepeso y obesidad a lo largo de 16 semanas según su terapéutica?

5. OBJETIVO GENERAL

Generar más evidencia acerca de los efectos de la terapéutica física y nutricional sobre los marcadores inflamatorios y metabólicos en pacientes con normopeso, obesidad y sobrepeso

5.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Observar los distintos cambios que pueden ocurrir a nivel celular y antropométrico según la terapéutica por la que se comience el manejo de obesidad o sobrepeso.

Observar la prevalencia del síndrome metabólico con relación al diagnóstico por IMC durante las tres fases del estudio.

Medir los cambios significativos de marcadores inflamatorios en ambos grupos durante las tres fases de estudio.

6. MATERIALES Y METODOS

El protocolo se llevó a cabo por un periodo de 16 semanas de la siguiente manera: de la semana 0 hasta el final de la semana 7 donde se formaron 2 grupos, por un lado estuvieron los que realizaron actividad física y por otro, quienes llevaron un plan de alimentación, además de realizarse la primera evaluación de las variables estudiar; de la semana 8 al terminó de la semana 15, se incorporaron las 2 terapias a ambos grupos (el grupo que inició con HIIT ahora se le sumará la terapéutica DASH y viceversa) y se realizó la segunda medición; por último, en la semana 16 se realizó la última medición de todas las variables estudiadas.

Se tomaron parámetros antropométricos. La talla (m) fue medida con estadímetro, la circunferencia de cintura (cm) fue medida con cinta métrica elástica y el peso (kg) se obtuvo de una báscula eléctrica calibrada.

Comentado [L1]: No se contestó la pregunta anterior.

Comentado [SMCRL2R1]: Una disculpa pau, lei la fuente pero no especificaban acerca de la población porque era un meta análisis. Fui a la fuente original y vi que era en mujeres embarazadas con diabetes gestacional, lo corregí para hacer énfasis en la inocuidad de la dieta aún en distintas condiciones fuera del paciente con normopeso

La presión arterial sistólica y presión diastólica (mmHg) fue medida con baumanómetro aneroides y estetoscopio pidiéndole al paciente tomar asiento y reposar por 5 minutos sentado en posición recta, pies a la misma altura y sin cruzar, y habiéndose retirado pulseras, relojes, cadenas, etc. La medición fue tomada en ambos brazos 5 cm por encima del pliegue braquial.

Para laboratorios se utilizaron tubos estériles de 7 – 10 ml específicos para la toma de bioquímicos (glucosa, HDL, LDL, triglicéridos, colesterol total) y citología para la valoración de porcentaje de linfocitos (totales, T, B y NK), monocitos, granulocitos por último para la toma de subpoblaciones linfocitarias (Linfocitos totales, granulocitos, monocitos, subpoblación linfocitaria T (CD3, CD4, CD8), muestras recolectadas con el uso de vacutainer.

Para el diagnóstico de síndrome metabólico fueron empleados los criterios ATP-III los cuales consisten en la presencia de 3 de los 5 parámetros: perímetro de cintura >90cm en hombres (hispanos) y > 80cm en mujeres; c-HDL < 40mg/dl; triglicéridos \geq 150 mg/dl; glucemia ayunas \geq 100 mg/dl o en tratamiento con hipoglucemiantes o sensibilizadores de insulina; y manejar presión sanguínea de \geq 130/85 mm/Hg.

Cómo criterios de exclusión se descartaron los pacientes que pudieran tener enfermedad crónico-degenerativa que pudiera interferir con los resultados valorados y pacientes que no dieran seguimiento a las 16 semanas de protocolo.

Análisis estadístico

Se evaluó la normalidad de las variables con la prueba de Shapiro. Posteriormente se realizó una prueba *t* para muestras relacionadas por categorías de acuerdo con el IMC antes y después de cada tratamiento. Por último, se evaluaron los cambios en el IMC y se relacionaron con la presencia de síndrome metabólico. Los datos fueron evaluados con el programa estadístico SPSS.

7. ACTIVIDADES REALIZADAS

Se realizó la elaboración de objetivos tanto específicos como el general basados en una revisión bibliográfica acerca del tema de efectos inmunometabólicos de terapia DASH y HIIT en pacientes de normopeso, sobrepeso y obesidad, esta revisión se redactó en forma de marco teórico.

Posterior a la primer toma de parámetros antropométricos, bioquímicos y citológicos se iniciaron las terapéuticas DASH y HIIT durante 8 semanas tras dar hincapié en lo importante que es el apego terapéutico tanto para conseguir un éxito terapéutico como para obtener mejores resultados para el protocolo, tras la semana 8 y la toma de los mismos parámetros se añade la terapia HIIT a los que iniciaron el protocolo con la terapia DASH y viceversa. Una vez finalizadas las 8 semanas restantes se tomaron los últimos parámetros y posteriormente fueron evaluados con Shapiro para observar su normalidad con el programa SPSS. En el proceso se descartaron pacientes debido a que no completaron el protocolo de manera necesaria para la obtención de datos y se destacaron los resultados con diferencias o valores significativos.

8. METAS ALCANZADAS

Al finalizar el protocolo se consiguió la mejoría en cuanto a la cantidad de pacientes con obesidad y sobrepeso independientemente de la terapéutica por la que iniciaron así como una disminución en la prevalencia del síndrome metabólico en los tres grupos de IMC, además se consiguió un efecto antiinflamatorio importante en el grupo de terapia HIIT (principalmente con los niveles de linfocitos) y también se consiguió medir una diferencia significativa en marcadores metabólicos en el grupo DASH.

9. RESULTADOS

Participaron 14 pacientes adultos con edades de 23 hasta los 43 años, de estos 10 tenían sobrepeso, 3 tenían obesidad y 1 era normopeso, un total de 3 pacientes tenían síndrome metabólico. Al inicio del protocolo, estos 14 pacientes tuvieron promedio de triglicéridos en 173.70 mg/dl, glucosa de 83.30 mg/dl, HDL de 41 mg/dl, un colesterol total de 155.03 mg/dl y un promedio de LDL de 90.07 mg/dl. En cuanto a las subpoblaciones linfocitarias tenemos un promedio de linfocitos totales de 39.22%, monocitos 7.32%, granulocitos 53.33%, linfocitos T 74.95%, linfocitos B 8.38%, linfocitos NK 16.50% y linfocitos CD8 de 37.5%.

En las gráficas 1, 2 y 3 podemos observar el progreso de los pacientes con y sin síndrome metabólico según su clasificación por IMC, se observó cómo las personas con sobrepeso y que además presentaban síndrome metabólico fueron disminuyendo, mismo comportamiento se observó en las personas con obesidad y síndrome metabólico, donde de 2 personas con obesidad, y una con obesidad y SM disminuyeron a sólo una persona sólo con obesidad, lo que repercutió en el aumento de las personas con SP. En pacientes con sobrepeso igual pudo observarse una disminución del acompañamiento con SM al terminar sólo con una persona con ambas comorbilidades. La proporción de individuos con peso normal no se vio afectada.

De misma forma se analizaron los cambios en medidas antropométricas, en marcadores inflamatorios y en elementos de química sanguínea cómo la glucosa y el perfil lipídico de 14 pacientes al paso de 16 semanas en dos grupos, el primer grupo que constó de 9 pacientes que inició con terapéutica física y el segundo grupo que constó de 5 pacientes que inició con terapéutica nutricional.

Al primer grupo (n=9) se le realizó una medición de los datos previamente mencionados y se inició el estudio con la terapéutica física y a las 8 semanas se añadió la terapéutica nutricional, entre los cambios significativos se encontró una disminución del IMC con respecto a la primera toma (IMC1) y la última toma (IMC3) (27.9kg/m² vs 25.9kg/m², p=0.012). También se encontró una disminución significativa al añadir la otra terapéutica (dieta DASH), (27.7 kg/m² vs 25.9kg/m² p=0.029) de la semana 8 a la semana 15.

Los cambios en las 3 etapas del protocolo fueron más significativos en el grupo que inició con terapia física, principalmente en células inflamatorias. Entre la primera y segunda medición hubo una disminución de monocitos de 5.80 a 5.14% (p \leq 0.025), de linfocitos T de 76.5 a 65.20% (p \leq 0.010), entre la primera y tercera evaluación hubo una disminución de linfocitos CD8 de 35.94 \pm 1.67 a 28.28 \pm 5.98 (p \leq 0.028) en las 16 semanas de seguimiento y en niveles de HDL 43.90 a 35.72 mg/dl (p<0.044). No se encontraron diferencias significativas en marcadores metabólicos.

El grupo de terapia nutricional (n=5) contó con un aumento entre la primera y segunda toma en niveles de triglicéridos de 116.93 \pm 40.63 a 173.30 \pm 61.05 (p<0.045) y en presión diastólica 70.0000 \pm 5.0 a 82.5000 \pm 5.0 (p< 0.015). Sin encontrar significancia, se encontró una disminución general en perfil lipídico de 2 individuos (en colesterol total y HDL). No se encontraron cambios significativos en subpoblación linfocitaria.

10. CONCLUSIÓN

Se encontró una disminución importante en células inflamatorias como monocitos y subpoblaciones linfocitarias como linfocitos T y linfocitos T CD8 en pacientes que iniciaron el protocolo con la terapia física HIIT, esto parece apoyar lo mencionado anteriormente en donde se relata cómo la terapia física es un elemento importante para el manejo de un estado de inflamación crónica. Es posible que la disminución de linfocitos T fuera a expensas de la misma disminución significativa de los linfocitos T CD8, ya que la disminución en linfocitos CD4 no obtuvo significancia. Al disminuir monocitos y linfocitos CD8 se puede especular que el efecto antiinflamatorio de la terapia HIIT no sólo se ve enfocada en la atenuación citotóxica, sino que también se ve disminuida la acción quimiotóxica al disminuir células importantes en la producción de citocinas como el TNF- α .

Para la terapia DASH se encontraron disminuciones no significativas en el perfil lipídico de aquellos pacientes que iniciaron la terapia nutricional desde la fase 1, este resultado es el que normalmente se encuentra de manera significativa en otros estudios enfocados a la terapia DASH debido a que se trata de una dieta de restricción calórica y baja en grasas. Un hallazgo interesante con respecto a la dieta DASH fue su impacto en el IMC, a pesar de que la disminución significativa del IMC fuera en el grupo HIIT desde la fase 1 hasta la fase 3, el mayor impacto fue entre la fase 2 y la fase 3 al momento de añadir la dieta DASH a la terapéutica de dicho grupo, esto nos dice que a pesar de que la terapia HIIT puede tener un impacto por sí sola en la disminución del IMC, al implementar también la dieta DASH se puede alcanzar una mejor tasa de éxito para el manejo de obesidad y sobrepeso al colocarla durante la fase de sostén de la terapia HIIT. Este cambio en el IMC fue reflejado en la disminución de las personas con obesidad o sobrepeso que también eran diagnosticados con síndrome metabólico, esto muestra cómo la disminución del IMC puede venir acompañada de una disminución de la prevalencia del síndrome metabólico.

Tras la revisión sistemática de otros trabajos enfocados a los efectos de DASH y HIIT en la respuesta inmunometabólica de pacientes con obesidad y sobrepeso podemos concluir que ambas terapéuticas son capaces de generar un impacto antiinflamatorio en personas con normopeso, obesidad o sobrepeso y este impacto se puede acompañar de una mejoría metabólica del paciente, sin embargo, la mayoría de los trabajos se enfocan en una sola terapéutica y no en las dos terapias combinadas por lo que se hace mayor énfasis en el futuro desarrollo de trabajos con este último enfoque.

A pesar de contar con una población de estudio pequeña, este trabajo puede dar pie a la elaboración de futuros trabajos con un enfoque similar utilizando ambas terapias y midiendo su respuesta inmunometabólica durante distintos periodos de tiempo, a su vez pueden indagar aún más en dicha respuesta añadiendo la medición de citocinas y su comportamiento ante la disminución de los linfocitos CD8 y monocitos en pacientes que se encuentren en terapia HIIT, así como un mayor seguimiento de más subpoblaciones linfocitarias.

Padecimientos como la obesidad, el sobrepeso y el síndrome metabólico siguen siendo hasta la actualidad temas de preocupación sobre todo en población mexicana, principalmente por sus efectos patogénicos de otras comorbilidades crónico-degenerativas relacionadas a una falla orgánica que puede generarse o empeorar a partir de la inflamación crónica o un desorden metabólico. Por ello se debe trabajar en la elaboración de más evidencia acerca de la respuesta inflamatoria y metabólica ante la terapia HIIT y DASH, la aproximación de estos nuevos trabajos al médico general podría representar una herramienta valiosa principalmente en el primer nivel de atención donde la piedra angular es justamente la prevención.

REFERENCIAS

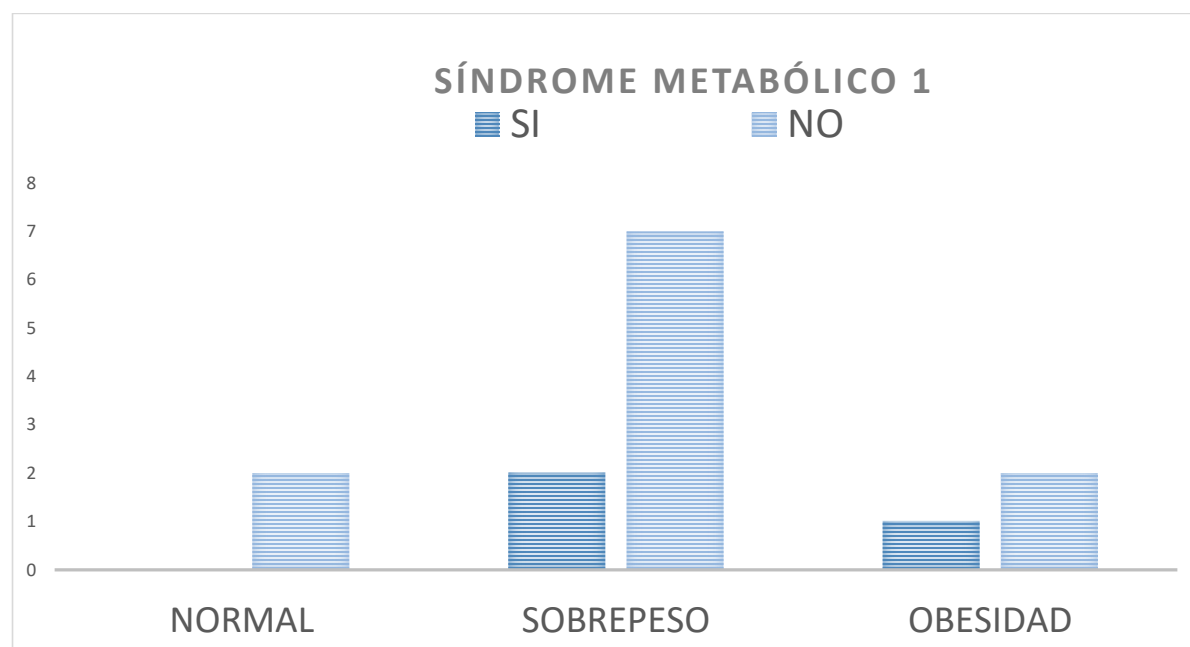
1. Vaamonde, J. G., & Álvarez-Món, M. A. (2020). Obesidad y sobrepeso. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(14),767-776
2. Organización Mundial de la Salud (2023) Obesidad https://www.who.int/es/health-topics/obesity#tab=tab_1
3. Liñán, Á. C., Sánchez-Oliver, A. J., Reina, I. G., Carmona, W. S., & González-Jurado, J. A. (2016). Ejercicio físico, obesidad e inflamación. *EmásF: revista digital de educación física*, (41), 65-82
4. Vega-Robledo, G. B., & Rico-Rosillo, M. G. (2019). Adipose tissue: immune function and alterations caused by obesity Tejido adiposo: función inmune y alteraciones inducidas por obesidad. *Rev Alerg Mex*, 66(3), 340-353
5. Kaufer-Horwitz, M., & Pérez Hernández, J. F. 2022. La obesidad: aspectos fisiopatológicos y clínicos. *Inter disciplina*, 10(26), 147-175.
6. Guía de Práctica Clínica “Diagnóstico y Tratamiento de sobrepeso y obesidad exógena”. 2018. Instituto Mexicano del Seguro Social. <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/046GER.pdf>
7. Shamah-Levy T, Romero-Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T, Cuevas-Nasu L, Bautista-Arredondo S, Colchero MA, Gaona-Pineda EB, Lazcano-Ponce E, Martínez-Barnette J, Alpuche-Arana C, Rivera-Dommarco J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021 sobre Covid-19. Resultados nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2022
8. Defining Adult Overweight and Obesity. 2022. Centers of Disease Control and prevention. <https://www.cdc.gov/obesity/basics/adult-defining.html>
9. Hernández, H. D. B., Guillen, L. F. M., Guillen, M. F. M., Lemus, L. F. M., Ferrufino, G. J. Q., & Vidaur, N. A. (2019). Tejido adiposo y su función endocrina. *Revista Científica de la Escuela Universitaria de las Ciencias de la Salud*, 6(2), 49-60.
10. Rodríguez López, C. P., González Torres, M. C., Aguilar Salinas, C. A., & Nájera Medina, O. (2017). Mecanismos inmunológicos involucrados en la obesidad. *Investigación Clínica*, 58(2), 175-196.
11. Rivera-Carranza T, Nájera-Medina O, Bojalil-Parra R, Rodríguez-López CP, Zúñiga-León E, León-Téllez Girón A, Azaola-Espinosa A. The link between lymphocyte subpopulations in peripheral blood and metabolic variables in patients with severe obesity. *PeerJ*. 2023 Jun 13;11:e15465.
12. Johnson A, Milner J, Makowski L. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. *Immunol Rev* 2012; 249: 218-238.

13. Soltani, N., Marandi, S. M., Kazemi, M., & Esmaeil, N. (2020). The Exercise Training Modulatory Effects on the Obesity-Induced Immunometabolic Dysfunctions. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 13, 785–810.
14. Vadillo, E., & Pelayo, R. (2012). Los receptores tipo Toll en el desarrollo y función del sistema hematopoyético. *Revista de Investigación Clínica*, 64(5), 461-476
15. Rogero MM, Calder PC. Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. *Nutrients*. 2018 Mar 30;10(4):432. doi: 10.3390/nu10040432. PMID: 29601492; PMCID: PMC5946217.
16. Cano, R., Villalobos, M., Aguirre, M., Corzo, G., Ferreira, A., Medina, M., ... & Cano, C. (2017). De la obesidad a la diabetes: la insulino-resistencia es un mecanismo de defensa tisular y no una enfermedad. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 15(1), 20-28.
17. Lee, S. H., Park, S. Y., & Choi, C. S. (2022). Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies. *Diabetes & Metabolism Journal*, 46(1), 15-37.
18. Freeman AM, Acevedo LA, Pennings N. Insulin Resistance. 2023 Aug 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29939616.
19. Zimmet, P., Alberti, K. G. M., & Ríos, M. S. (2005). Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Revista española de cardiología*, 58(12), 1371-1376.
20. Ramos, M. C. F. (2022). Síndrome metabólico: revisión de la literatura. *Medicina & Laboratorio*, 26(1), 47-62.
21. Ambroselli D, Masciulli F, Romano E, Catanzaro G, Besharat ZM, Massari MC, Ferretti E, Migliaccio S, Izzo L, Ritieni A, Grosso M, Formichi C, Dotta F, Frigerio F, Barbiera E, Giusti AM, Ingallina C, Mannina L. New Advances in Metabolic Syndrome, from Prevention to Treatment: The Role of Diet and Food. *Nutrients*. 2023 Jan 26;15(3):640.
22. Kaufer-Horwitz, M., & Pérez Hernández, J. F. (2022). La obesidad: aspectos fisiopatológicos y clínicos. *Inter disciplina*, 10(26), 147-175.
23. José Naranjo Orellana, et al. 2020. Obesidad y ejercicio físico en adultos. Obesity and physical exercise in adults. *Arch Med Deporte Documento de Consenso de la Sociedad Española de Medicina del Deporte (SEMED)*. 37(5):326-337.
24. María D. Ballesteros Pomar. Todo lo que deberías saber sobre la dieta DASH. (2019) Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/1867/281220_031756_7928853835.pdf
25. Dietary Approaches to Stop Hypertension - Sodium Study (DASH-Sodium). 2020. National Heart, Lung and Blood Institute. <https://biolincc.nhlbi.nih.gov/studies/dashsodium/>
26. Cofré-Bolados, C., Sánchez-Aguilera, P., Zafra-Santos, E., & Espinoza-Salinas, A. (2016). Entrenamiento aeróbico de alta intensidad: Historia y fisiología clínica del ejercicio. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud*, 48(3), 275-284.
27. Abarzúa, J., Viloff, W., Bahamondes, J., Olivera, Y., Poblete-Aro, C., Herrera-Valenzuela, T., ... & García-Díaz, D. F. (2019). Efectividad de ejercicio físico intervalado de alta intensidad en las mejoras del fitness cardiovascular, muscular y composición corporal en adolescentes: una revisión. *Revista médica de Chile*, 147(2), 221-230.
28. Erlinger, T. P., Miller Iii, E. R., Charleston, J., & Appel, L. J. (2003). Inflammation modifies the effects of a reduced-fat low-cholesterol diet on lipids: results from the DASH-sodium trial. *Circulation*, 108(2), 150-154
29. Rooholahzadegan, F., Arefhosseini, S., Tutunchi, H., Badali, T., Khoshbaten, M., & Ebrahimi-Mameghani, M. (2023). The effect of DASH diet on glycemic response, meta-inflammation and serum LPS in obese patients with NAFLD: a double-blind controlled randomized clinical trial. *Nutrition & Metabolism*, 20(1), 1-14
30. Rodríguez-López CP, González-Torres MC, Aguilar-Salinas CA, Nájera-Medina O. (2021). DASH Diet as a Proposal for Improvement in Cellular Immunity and Its Association with Metabolic Parameters in Persons with Overweight and Obesity. *Nutrients*. 9;13(10):3540
31. You, T., Arsenis, N. C., Disanzo, B. L., & Lamonte, M. J. (2013). Effects of exercise training on chronic inflammation in obesity : current evidence and potential mechanisms. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 43(4), 243–256.
32. Soltani, N., Marandi, S. M., Kazemi, M., & Esmaeil, N. (2020). The Exercise Training Modulatory Effects on the Obesity-Induced Immunometabolic Dysfunctions. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 13, 785–810.
33. Rohnejad, B., & Monazzami, A. (2023). Effects of high-intensity intermittent training on some inflammatory and muscle damage indices in overweight middle-aged men. *Apunts Sports Medicine*, 58(217), 100404.
34. Lin, P.-H., Vliet, S. van, Lin, C.-Y., Svetkey, L., Tyson, C., & Scialla, J. (2020). Impact of the DASH Diet on Intestinal Permeability and Inflammation Markers. *Current Developments in Nutrition*, 4(Supplement_2), 542–542
35. Akhlaghi, M. (2019). *Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH): potential mechanisms of action against risk factors of the metabolic syndrome*. *Nutrition Research Reviews*, 1–18. doi:10.1017/s0954422419000155
36. Ghorabi, S., Salari-Moghaddam, A., Daneshzad, E., Sadeghi, O., Azadbakht, L., & Djafarian, K. (2019). Association between the DASH diet and metabolic syndrome components in Iranian adults. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(3), 1699–1704.

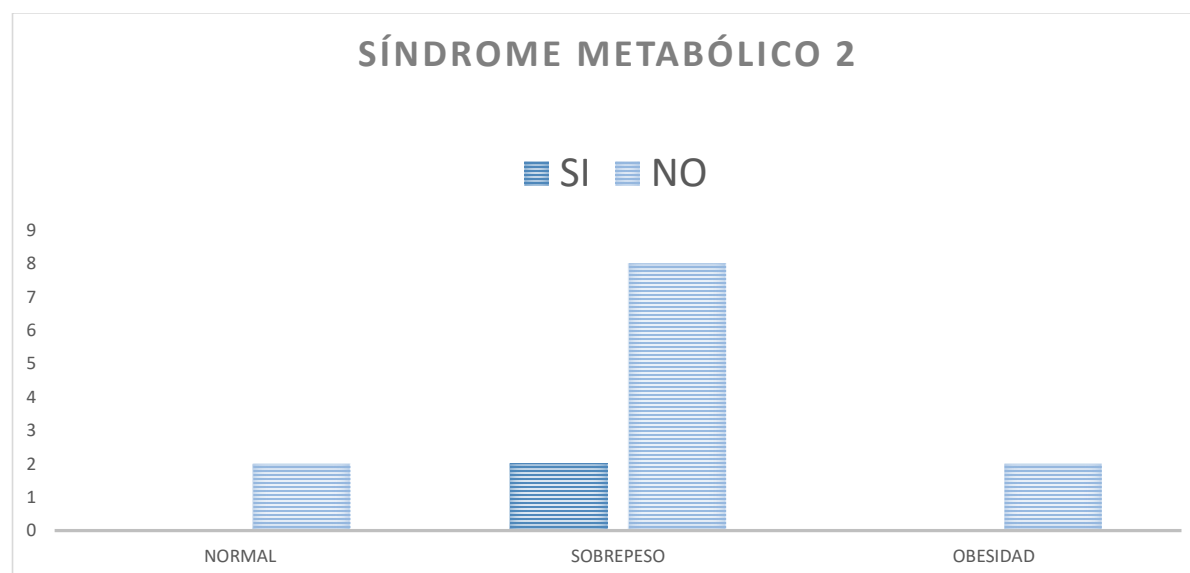
37. Dun Y, Thomas RJ, Smith JR, Medina-Inojosa JR, Squires RW, Bonikowske AR, Huang H, Liu S, Olson TP. High-intensity interval training improves metabolic syndrome and body composition in outpatient cardiac rehabilitation patients with myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol.* 2019 Aug 14;18(1):104.
38. Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z, Sabihi SS, Esmailzadeh A. A randomized controlled clinical trial investigating the effect of DASH diet on insulin resistance, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes. *Nutrition.* 2013 Apr;29(4):619-24.

8. ANEXOS

Gráfica 1 Relación de Sx metabólico según Dx por IMC antes de la implementación HIIT y DASH



Gráfica 2 Relación de Sx metabólico según Dx por IMC antes de la segunda intervención



Gráfica 3 Relación de Sx metabólico según Dx por IMC al finalizar seguimiento

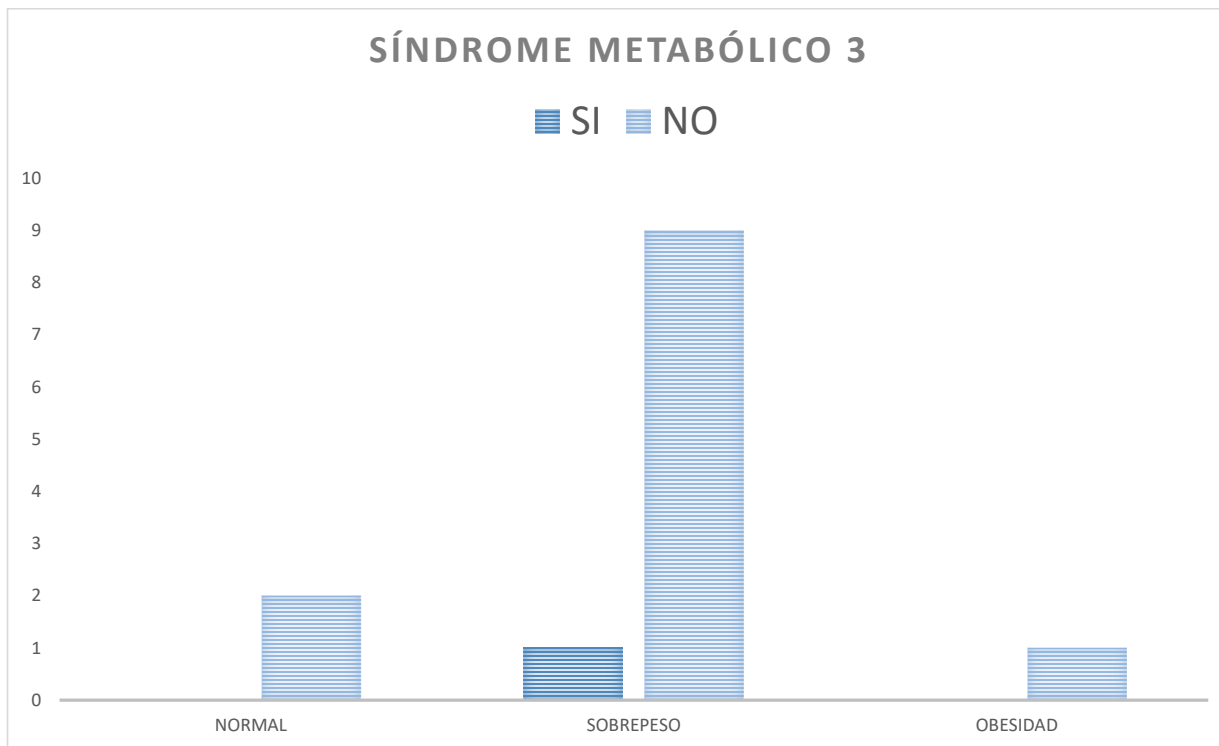


Tabla 1. Tipos de macrófagos y acciones proinflamatorias y antiinflamatorias

Macrófagos M1	Macrófagos M2
Promueve la expresión de citocinas Proinflamatorias: <ul style="list-style-type: none"> - TNF-alfa - IL-6 - IL-12 - IL-8 	Promueve la expresión de citocinas antiinflamatorias: <ul style="list-style-type: none"> - IL-10 - ILRa

Tabla 2. Diferencias en parámetros bioquímicos y subpoblaciones linfocitarias del grupo HIIT

Variable	Comparación de las variables en distintas fases		Significancia bilateral
Mon (%)	Mon1= 5.80 (4.00 – 7.65) (N=8)	Mon2=5.14 (6.55 – 9.10) (N=8)	0.025
Linf. T (%)	LT1= 76.5± 8.25 (N=6)	LT2= 65.20± 8.18 (N=6)	0.010
Linf. CD8 (%)	LCD8(1)= 35.94± 1.67 (N=5)	LCD8(3)= 28.28± 5.98 (N=5)	0.028

Tabla 2. Diferencias en variables bioquímicas y tensión arterial de grupo DASH

Variable	Comparación de las variables en las distintas fases		Significancia bilateral
Triglicéridos (mg/dl)	TG1 =116.93 ±40.63 (n=3)	TG2 =173.30 ±61.05 (N=3)	0.045
Diastólica (mmHg)	D1 =70.0000 ±5.0 (N=4)	D2 =82.5000 ± 5.0 (N=4)	0.015

Tabla 3. Sx metabólico según Dx por IMC en las 3 etapas del protocolo

Etapa	Dx IMC	Dx SM	
		Si	No

DxIMC1 (n=14)	Normal	0	2
	Sobrepeso	1	7
	Obesidad	0	2
DxIMC2 (n=14)	Normal	0	2
	Sobrepeso	2	8
	Obesidad	0	2
DxIMC3 (n=14)	Normal	0	2
	Sobrepeso	1	9
	Obesidad	0	1